

# 高精度量子化学計算を用いた 有機金属反応機構の解明

森 聖治\*  
中村 栄一

*Mechanistic Studies on Organometallic Reactions with the Aid of  
High-precision Quantum Chemical Calculations*

Seiji Mori\* and Eiichi Nakamura

Recent development in the use of high-precision quantum chemical calculations for the investigation of the mechanisms of synthetically important organometallic reaction is reviewed. The review is focused on the following issues that have been the subject of much discussion in the society of synthetic organic chemists for many years: (1) Nucleophilic addition to carbonyl compounds, (2) osmium-tetroxide-catalyzed dihydroxylation, (3) organocopper reactions, and (4) Simmons-Smith cyclopropanation.

**Key words:** organometallic reactions, quantum chemical calculations, ab initio calculations, density functional calculations, QM/MM method, reaction mechanism, stereoselective reactions

## はじめに

近年の有機合成の目覚ましい発展は有機金属化学の合成的応用の急速な進展によるところが大きい。ひと昔前には想像もできなかったような炭素-炭素結合形成や官能基変換が金属触媒によっていとも容易に達成されるようになり、合成不可能と思われていた様々な複雑な天然有機化合物も合成できるようになった。有機金属反応の有機合成への応用が盛んになる一方で、その反応機構の理解の方は十分なレベルに達しているとは言い難いことも事実である。今後の有機合成に期待される高効率、高選択的合成反応の開発のためには、有機金属反応機構をより高度のレベルで理解する必要があること、そして量子化学計算がその鍵を握っていることは今日の有機合成化学者の共通の理解である。

1995年以降の計算機およびネットワーク環境の加速度的発達とあいまって、量子化学理論が飛躍的に発展し、金属錯体の関わる有機化学反応の機構を精密な理論解析に基づいて解明することが可能な時代が到来した。これを象徴する出来事が量子化学と計算化学の発展に寄与したPopleとKohnに与えられた1998年度ノーベル化学賞である。NMR装置やX線結晶解析装置よりもはるかに安価なパーソナルコンピュータという「実験装置」

の上で非経験的分子軌道法(ab initio法)や密度汎関数法(DFT法)計算プログラムを走らせることにより、複雑な有機合成反応に関する「計算機実験」ができるようになってきている。現在 Pentium IV 2.4-3.0 GHz CPUと高性能の大容量メモリを搭載した20-30万円程度のコンピュータ上で、30重原子程度の系の理論検討が可能である。1960年代には懐疑の目をもって見られたNMRが10年たたずには有機化学者必修のツールになったように量子化学計算も有機化学の素養の1つとなりつつある。

本稿で述べる「高精度量子化学計算」とは、化合物ごとのパラメータ化を必要としないab initio分子軌道法計算、あるいはDFT計算(現在では、Beckeの交換項とLee-Yang-Parrの相関項を組み合わせたB3LYP法<sup>1)</sup>がよく用いられている)を念頭に置いたものである。これらの方法は未知の不安定化学種や遷移状態を含む反応経路を研究するのにうってつけの方法である。反応機構はこれまで、原系や中間体構造、あるいは反応速度やその置換基効果、同位体効果、反応の選択性等の諸実験データから推測されてきた。しかしそれらの反応機構がすべてわかっているわけではない。それどころか、我々が常識と思っているような簡単な反応の機構でさえ必ずしも正しいとは限らないことがこの高精度量子化学計算によって明らかになりつつある。日本が世界に誇る数少ない化学系データベースの1つである量子化学文献データベース(quantum chemistry literature database, QCLDB)によると、高精度量子化学計算によるJournal of Organic Chemistryの文献が1994年の50編から

\* 茨城大学理学部地球生命環境科学科  
( )

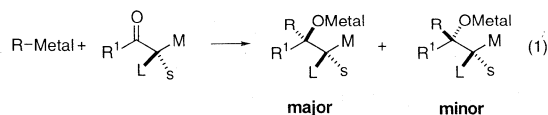
\* Department of Environmental Sciences, Ibaraki University  
( )

2001年には159編へと7年間で3倍以上に増加している。

有機合成化学協会誌には、これまでも分子軌道計算法とその応用に関する論文がいくつか報告されている<sup>2-4)</sup>。本稿では1995年以降に報告された重要な有機金属反応に関する理論研究の成果をいくつかまとめて述べる。とくに現代有機合成の重要な課題である立体選択性を中心に提起して、合成化学者にとっての理論計算の意義を探る。反応の立体選択性が速度支配で決まる場合には、高精度量子化学計算で得た反応遷移状態の構造とエネルギーについての情報が大きい役立つ。近年発展した大規模計算法であるQM/MM法(反応中心には量子力学(Quantum Mechanics)的方法, 反応中心の周囲は計算時間の速い分子力学(Molecular Mechanics)法を組み合わせた方法)を含め、高精度量子化学計算によって得られる反応の分子像(分子論的描像)が有機合成にどのように役に立つかを解説する。なお計算の実際については専門書等を参考にされたい<sup>5)</sup>。

### 1. $\alpha$ 位に不斉点を有するカルボニル付加の立体選択性の検討

$\alpha$ 位に不斉点を有する非環式カルボニル化合物のカルボニル結合への有機金属試薬による求核付加反応(式1)でのジアステレオ選択性は有機合成化学上重要な問題である。この選択性発現についての研究は1950年代のCramらの解析を端緒とする<sup>6)</sup>。



(L = largest group, M = medium-sized group, s = smallest group)

Cramらは有機金属試薬 R-Metal の求核付加反応が、図1の1に示したような立体配座で進行するとするモデルを提示した。1960年代後半以降、Felkin<sup>7)</sup>を初め多くの化学者によって遷移状態モデルが改良、検証され、現在に至っている。とくに、Felkin-Anhモデル(2)<sup>8)</sup>の発展にAnhの行った ab initio 計算が果たした役割は大きい。

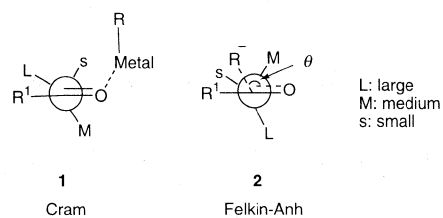
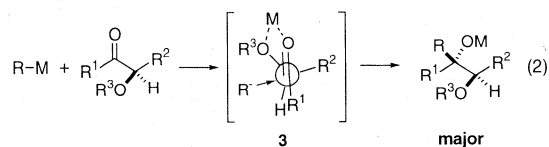
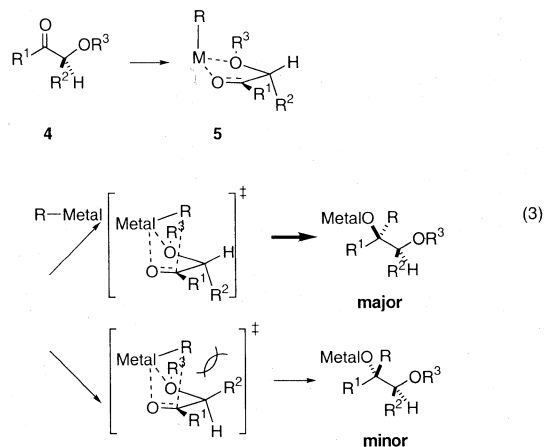


Fig. 1 Transition state models of nucleophilic addition of R-Metal to an  $\alpha$ -alkyl alkoxy carbonyl compound. The value  $\theta$  refers to the Bürgi-Dunitz angle.

$\alpha$ 位の置換基の立体効果で選択性が決まる上述のケースに比べ、配位性官能基を有するカルボニル化合物への有機金属試薬の求核付加反応では、より高い選択性が得られることが多い。適当な条件を選択することで99%以上のジアステレオ選択性が発現する、いわゆる「キレーション制御」のカルボニル付加反応である。この選択性の発現の要因に関する議論がCramらにより1952年に報告され、下に示したようなキレートモデル(3, 式2)が提唱された。モデル3では有機金属試薬の対カチオンがルイス塩基性の2つの酸素を橋掛けして、その立体配座を固定したうえで求核試薬  $R^-$  が  $R^2$  を避けて、立体障害の小さい側からカルボニル炭素に攻撃するとされ、有機化学者の間に広く受け入れられてきた<sup>9)</sup>。キレートモデルが立体選択的合成を行う上での指針として幅広い支持を得てきた一方で、 $\alpha$ -アルコキシケトン(式2で  $R^1$  がアルキルあるいはアリール,  $R^2$  はアルキル基)と異なり  $\alpha$ -アルキル- $\alpha$ -アルコキシアルデヒド(式2で  $R^1 = H$ ,  $R^2$  がアルキル基)への付加反応で立体選択性が低いケースがあることなど、モデルの適用できない例外もいくつか知られ、これらはキレートを経ない反応生成物として片付けられてきた。キレート錯体やキレート遷移状態が反応の真の(生産的な)中間体であるかどうか、すなわち反応経路上にのっているのかどうかなどの反応機構の重要な問題については、ごく最近まで全く検討がなされていなかった。



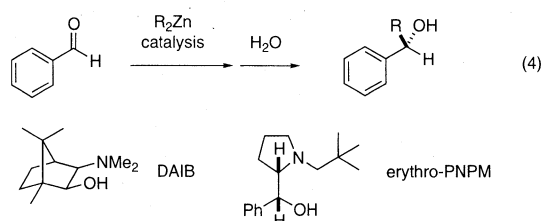
$Me_2Mg$  など種々の有機金属試薬の  $\alpha$ -メトキシアルデヒド類(4,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$  or  $Me$ ,  $R^3 = Me$ , 式3),  $\alpha$ -メトキシアセトン類(4,  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = H$  or  $Me$ ,  $R^3 = Me$ )への付加反応をモデルとした ab initio 法による検討が行われた<sup>10, 11)</sup>。その結果、 $\alpha$ -アルコキシカルボニル化



合物 4 は安定なキレート錯体 5 を形成した後、求核付加反応はキレート状態を保ったまま、速やかに (6–9 kcal/mol の活性化エネルギーで) 進行することが反応経路解析により初めて明らかになった。

## 2. 有機亜鉛化合物のカルボニル化合物への付加反応

カルボニル化合物への求核的不斉アルキル化は、光学活性アルコールの合成に極めて有用な反応である。ジアルキル亜鉛のアルデヒドへの不斉付加反応は、触媒量のアミノアルコールによって誘起される能率の高い反応である (式4)。野依、北村らの見出した光学活性アミノアルコールの DAIB は 98% ee の高いエナンチオ選択性を発現させる配位子として脚光を浴びた<sup>12)</sup>。破合らの開発した配位子 erythro-PNPM は 100% 近い高いエナンチオ選択性を発現させる<sup>13)</sup>。



触媒の光学純度に関する非線形効果、反応系内に存在する有機亜鉛二量体錯体の存在などから二量化ジアルキル亜鉛を活性種として含む反応機構が以前から提唱されていた。最近、山川、野依によって、2-アミノエタノールを配位子のモデルとしたジメチル亜鉛のアルデヒドへの付加反応の反応経路が、ab initio 法で明らかにされた<sup>14)</sup>。

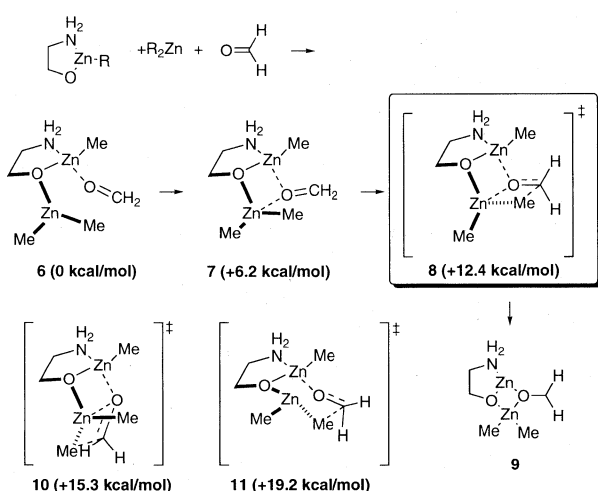


Fig. 2 Structures and relative energies of the precursors, intermediates, and transition states of  $\text{Me}_2\text{Zn}$ (2-aminoethanol) (MP 2/6-31 G\*-Zn//HF/3-21 G-Zn).

炭素-炭素結合生成の遷移状態とその前駆体を図 2 に示す。前駆体として、以前提唱された Corey<sup>15)</sup>、中

村<sup>16,17)</sup>による open dimer モデルに類似した 6 とカルボニル酸素が、2つの亜鉛に配位した 7 の 2 種類の錯体が存在することがわかった。7 は舟形遷移状態に至る反応前駆体と見られるが、6 に比べて 6.2 kcal/mol もエネルギー的に高い。遷移状態としては、2つの亜鉛原子、2つの酸素原子、生成する炭素-炭素結合からなる 2 種類の舟形遷移状態 (8, 10) といす形遷移状態 11 が得られた。これらの遷移状態の中で、8 が最安定であった。(2-アミノエトキシ)メチル亜鉛単量体のホルムアルデヒドとの反応の活性化エネルギーは同レベルの理論計算により 32.2 kcal/mol であり、室温で反応が進行すると考えるには高すぎる活性化エネルギーである。すなわち反応に関与する亜鉛は 2 つ必要であり、8 を経て生成物に至ると結論された。

その後、DAIB などの光学活性配位子存在下での有機亜鉛化合物のベンズアルデヒドへの付加反応の量子化学的検討が行われた<sup>18,19)</sup>。安定な 8 に類似した舟形遷移状態として 12 および 13 の 2 種類が存在し、主エナンチオマーを与える 12 の方が 3.5 kcal/mol (B3 LYP/6-31 G (d)-Zn//HF/3-21 G-Zn) 安定であった。その理由として、不安定な遷移状態 13 では反応に直接関与しないメチル基とベンズアルデヒドのフェニル基との立体反発が強いことが明らかになった (概略図を図 3 に示す)。

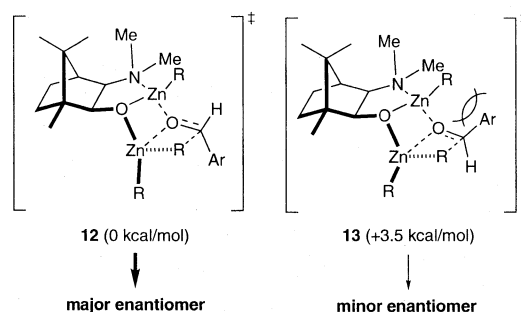
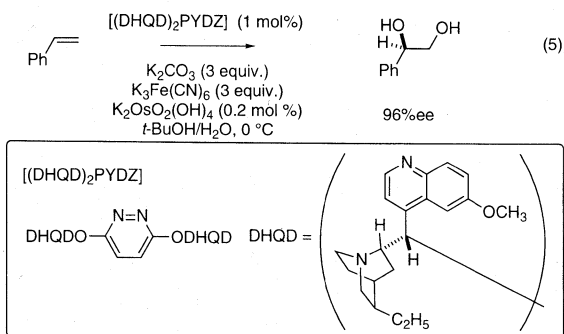


Fig. 3 Two diastereomeric transition states in the addition of benzaldehyde with a chiral alkylzinc reagent. (B3 LYP/6-31 G (d)-Zn//HF/3-21 G-Zn)

## 3. 四酸化オスミウム(VIII)のオレフィン酸化反応(ジヒドロキシル化反応)

オレフィンのオスミウム酸化でジオールを得る反応は、不斉炭素中を持つ酸素化生成物を得る方法として極めて重要な方法の一つである。Sharpless は光学活性配位子を用いた不斉オスミウム酸化を実用域にまで完成させた業績により 2001 年度のノーベル化学賞を授与されている。触媒量の光学活性ジアンミン配位子存在下、ヘキサシアノ鉄(III)酸塩(酸化剤)、炭酸塩、オスミウム(IV)酸塩の溶液とオレフィンを反応させると、光学活性配位子の影響下で光学活性 *cis*-ジオールが高いエナンチオ選択性で得られる (式 5)<sup>20)</sup>。



オスmium酸化の機構としては古くから[3+2]型の付加環化が進み、オスmium(オスmium酸エステル)を含む5員環中間体21を経由する機構が提唱される一方、1970年代半ばにSharplessらによって[2+2]型付加環化でオスmiumを含む4員環中間体(メタラオキセタン)18を経由する機構が新たに提唱され、長い間議論的になっていた(図4)。

1996年、B3LYP密度汎関数法を用いた反応機構に関する2編の論文が、独立に報告された<sup>21)</sup>。これらの計算による比較では、図4に示したように、[2+2]型で4員環中間体18を通り、環拡大反応を経て21に至る経路よりも、[3+2]型付加環化が起き遷移状態20を経て進行する方がはるかに低エネルギーであることが明らかになった。すなわち、[2+2]型の16→18、18→21の経路では活性化エネルギーが40–50 kcal/molと非常に高いのに対して、[3+2]型の機構である16→20→21の経路では3–10 kcal/molと低いことがわかった。

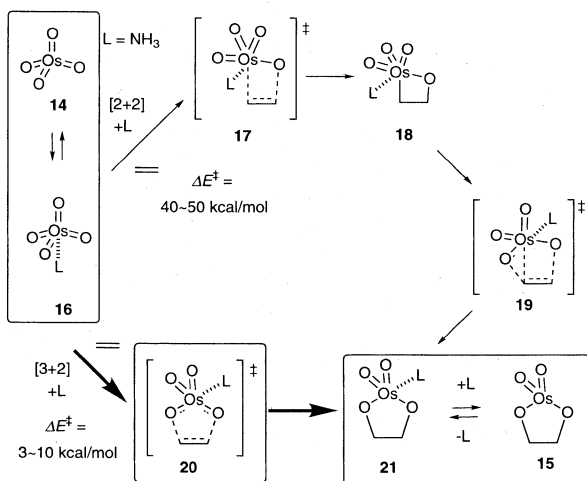


Fig. 4 Proposed mechanism of osmium dihydroxylation.

ついで1997年には、[3+2]型付加環化を仮定して計算された炭素速度同位体効果(KIE)が実際の実験値とよく合うことが示され<sup>22)</sup>、これにより、オスmium酸化は[3+2]型機構で進行することが最終的に証明された。

エナンチオ選択性の発現の理由を精密に考察するには、大規模系の取り扱いができる方法の利用が必要である。光学活性配位子を含めた系全体をDFT法で検討す

るのは現時点で困難である。近年、QM/MM法(「はじめに」参照)が発展し、中でもMaserasと諸熊の開発したIMOMM(integrated molecular orbital plus molecular mechanics)法<sup>23, 24)</sup>が注目されている。MaserasらはB3LYP法とMM3法を組み合わせた、そのIMOMM法を用い、(DHQD)<sub>2</sub>PYDZ·OsO<sub>4</sub>とスチレンとの反応のエナンチオ選択性の発現要因の解明を行った<sup>25)</sup>。その結果、最安定な遷移状態では、スチレン(図5の四角で囲まれた部分)のフェニル基と不斉配位子PYDZの持つキノリン置換基AおよびBの反発が、いずれも他の遷移状態に比べて小さいことが見出された。これらの計算結果はCoreyらが様々な実験結果を説明するとして提唱したモデルと良く一致する結果である<sup>26)</sup>。

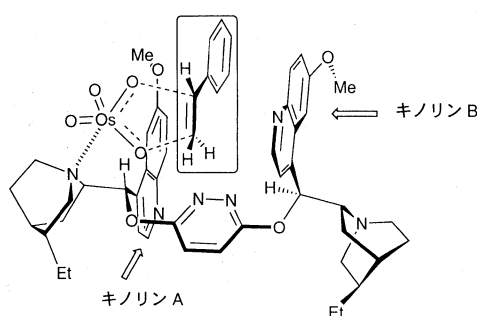
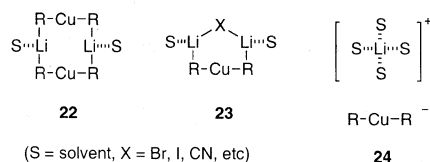


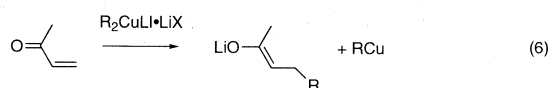
Fig. 5 The most stable transition state of the oxidation of styrene with (DHQD)<sub>2</sub>PYDZ·OsO<sub>4</sub>.

#### 4. 有機銅会合体の共役付加反応

有機銅(I)アート錯体(organocuprate(I) complex)は1930年代から知られている有機合成上重要な試薬である<sup>27-29)</sup>。アルキルリチウムと銅(I)塩から調製され、R<sub>2</sub>CuLi·LiX(X = Br, Cl, CN)の組成で表される錯体が合成反応に広く用いられている。有機銅(I)アート錯体の構造は溶媒によって異なり、R<sub>2</sub>CuLi 2量体22、リチウム塩との会合体23、リチウムイオンとジアルキル銅(I)酸イオンとの対24など様々な形で存在することが明らかにされている。



有機銅(I)アート試薬の反応の中で、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物およびその関連化合物への共役付加反応は、過去60年間にわたって有機合成に用いられてきた重要な合成反応である(式6)。その合成化学的有用性にもかかわらず反応機構は長年不明であり、過去30年に



わたり数多くの反応機構研究に関する論文が報告されてきた<sup>29,30)</sup>。

この反応では反応活性種である  $(R_2CuLi)_2$  と  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物とが可逆的に錯体(中間体)を生成し、共役付加生成物を与えるという結論が得られている。また二量体と  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンとの錯体が数多く NMR 解析により確認されており<sup>31)</sup>、二量体の X 線構造を基に、反応中間体として 25 のような構造が提案されていた(図 6)。中間体形成ののち Cu(III) の還元的脱離、すなわち炭素-炭素結合形成が起きる(26 → 28) 反応機構と、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物のオレフィン部位の carbocupration (アルキル銅のオレフィンへのシス付加) による  $\alpha$ -キプリオケトン 27 の生成を経由し脱離が起きる機構の 2 種類が考えられていた(ただし、特に還元されやすい基質では一電子移動機構で反応が進行するとされている)。この 2 つの可能性の内では 26 を経る反応機構がより確からしいと考えられてきた。しかし、有機銅(I)酸リチウム二量体の全体構造がどのような役割を果たしつつ、共役付加反応が進行するかは全くわかっていなかった。

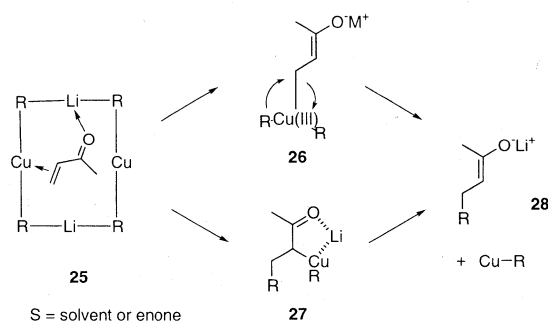


Fig. 6 Conventional mechanism of conjugate addition.

1990 年代中ごろから中村, 森, 諸熊による ab initio および B3LYP 密度汎関数法計算により,  $(Me_2CuLi)_2$  のアクロレインおよびシクロヘキセンへの共役付加反応経路が検討され、重要な知見が明らかになった<sup>32)</sup>。

有機銅(I)酸リチウム会合体のリチウムカチオン上で  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物のカルボニル基に、銅(I)原子上でオレフィンに配位する錯体 29 が理論計算によって求められた(図 7)。29 は有機銅(I)酸リチウム二量体の環状構造をたもっている点で、25 に類似している。一方、その異性体として非環状錯体 30 が得られた。なるほど溶液中ではアルキル-リチウム結合(主として静電相互作用)がゆるいために、環状錯体 29 と 30 との平衡は速いと考えられる。この錯体では銅から  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物への逆電子移動が起きているために、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物の部分はすでにエノラート構造へと変化している。この非環状錯体 30 が主たる反応経路に沿った反応中間体であることが、30 の

$^{13}C$  NMR の化学シフトおよび速度同位体効果の理論化学計算値と実験値とのよい一致から判明した<sup>33)</sup>。このような非環状錯体 30 は銅(III)活性種であり、ここからの還元的脱離 31 を経て炭素-炭素結合が生成し、生成物であるエノラートとアルキル銅(I)の錯体 32 に至ることがわかる。以上のように、NMR の化学シフトや同位体効果について理論値と実験値を注意深く比較、検討することによって、計算で求めた反応経路の妥当性を評価することができる。

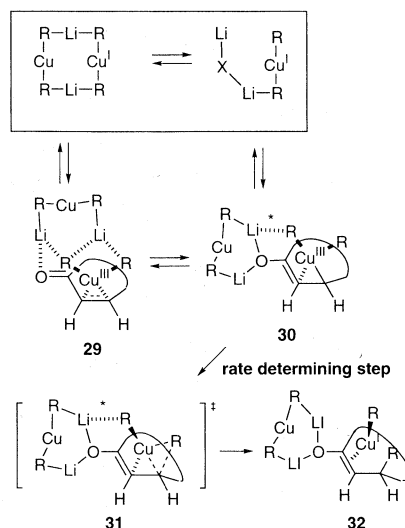
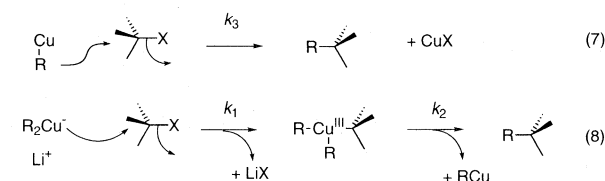


Fig. 7 Mechanism of conjugate addition of  $(R_2CuLi)_2$  to an  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compound determined by theoretical calculations.

## 5. 有機銅会合体の $S_N2$ 型求核置換反応

4 節で説明した有機銅(I)アート錯体は、ハロゲン化アルキルやエポキシド類の  $S_N2$  求核置換反応に一般的に用いることのできる唯一の試薬でもあり<sup>34)</sup>、臭化アルキルやシクロヘキセンオキシドの  $R_2CuLi$  との反応では 100% 立体反転を伴って進行する。速度同位体効果実験からも有機ハロゲン化物との反応形式は  $S_N2$  形式であり、律速段階が求核置換の段階であることが明らかにされている<sup>35)</sup>。この反応機構としてはこれまで、主に 2 種類が提唱されていた。第一の反応経路は、式 7 に示すように R アニオンが直接求核攻撃する経路である。第二の経路は、式 8 に示すように  $R_2Cu^-$  の銅中心が求核攻撃して銅(III)中間体となったのちに還元的脱離が起きる反応経路である。2 種類の経路のうちのどちらが正しいのかは長年議論の対象であり解決をみていなかった。



最近, 中村, 森, 諸熊によりハロゲン化アルキルおよびエポキシドの求核置換反応経路について詳細な検討がなされ, 式7と式8を足して2で割ったような反応機構であることがわかった(図8)<sup>36</sup>。まず有機銅-リチウム会合体のリチウムがアルキル化剤の脱離基Zと相互作用し, ついでイオン性のリチウム-アルキル結合が切断される。その後, 求核置換の遷移状態34を経由し, 銅に溶媒和が起きて4配位の銅(III)の中間体35, 36に至る。この求核置換の段階が律速段階である。さらに, 35から, または銅にZアニオンの配位した36から還元的脱離が起き, カップリング生成物R-R<sup>1</sup>が得られる。このようにして, 理論的手法を用いることで, 有機銅化合物のアルキル化反応の中間体や遷移状態に具体的な分子像が与えられた。エポキシドの求核的開環反応におけるLewis酸の効果についても検討が行われ, Lewis酸によるエポキシド酸素の活性化とpush-pull効果によって, 律速段階である求核置換の段階の活性化エネルギーが低下することが示された。

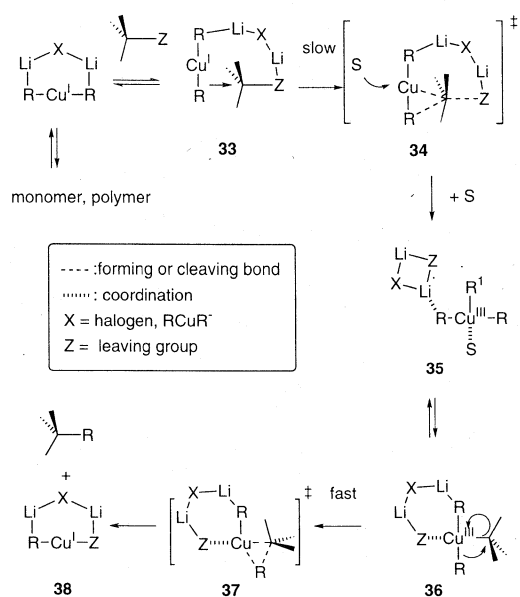
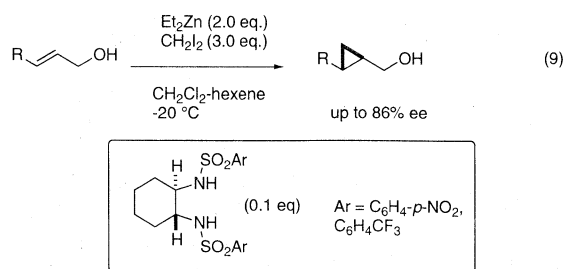


Fig. 8 Reaction mechanism of the substitution of R<sup>1</sup>-Z with Me<sub>2</sub>CuLi·LiX.

## 6. Simmons-Smith 反応

シクロプロパン環形成反応の中で, XZnCH<sub>2</sub>X(Xはハロゲン)とオレフィンとの反応である Simmons-Smith 反応が果たす役割は大きい。近年, 光学活性 Lewis 酸触媒を用いた不斉 Simmons-Smith 反応の開発によって光学活性シクロプロパンの合成法としても飛躍的な発展を見ている(式9)<sup>37</sup>。

この反応機構としては, メチレン基の転位機構(Path A)とカルボメタル化(Path B)の2通りの可能性が考えられてきた(図9)。Path Aではシクロプロパン環の生成とともに, 炭素に結合していたハロゲンが金属に



1,2-転位する(39)。Path Bはカルボメタル化(40)が起きたのちに S<sub>N</sub>2 型でハロゲン化物イオンが脱離する機構である。Simmons-Smith 反応が塩化亜鉛や塩化チタン(IV)などの Lewis 酸によって加速されるということも広く知られている事実であるが<sup>38</sup>, 図9のような機構のどこに Lewis 酸が関与するのかも明らかでなかった。

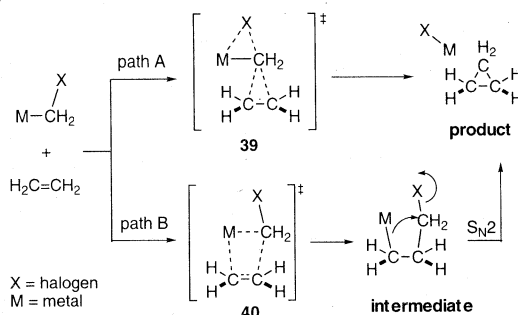


Fig. 9 Conventional mechanisms of Simmons-Smith reaction.

1998年, 中村らにより, ClZnCH<sub>2</sub>ClおよびClZnCH<sub>2</sub>Cl·ZnCl<sub>2</sub>のエチレン, アリルアルコールとの反応機構がB3LYP密度汎関数法で検討された<sup>39</sup>。MeZnOMe·ClZnCH<sub>2</sub>Cl·ZnCl<sub>2</sub>のアリルアルコールの反応の中間体と遷移状態, 生成物の構造を図10に示す。まず Simmons-Smith 試薬とアリルアルコールとで亜鉛アルコキシドを生成し, さらにもう1つの亜鉛アルコキシド分子のモデルである CH<sub>3</sub>ZnOCH<sub>3</sub>と Lewis 酸 ZnCl<sub>2</sub>が会合する。41では, 脱離基になる Cl<sup>-</sup>基が ZnCl<sub>2</sub>に配位しているのが特徴的であり, 遷移状態42では, 脱離する塩化物イオンが Lewis 酸である ZnCl<sub>2</sub>で活性化された S<sub>N</sub>2 型反応である。これも有機銅(I)リチウム試

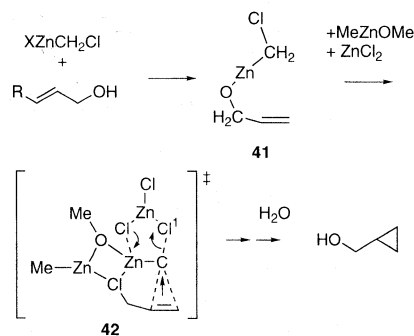


Fig. 10 Reaction of an allyl alcohol with ClZnCH<sub>2</sub>Cl·ZnCl<sub>2</sub> obtained by theoretical calculations.

薬のアルキル化と同様に Lewis 酸による push-pull 機構である。このように、理論計算を用いることで Simmons-Smith 反応の反応機構の新局面が明らかになってきた。

## おわりに

以上、本総説では、高精度理論化学計算で明らかになった有機金属反応機構および立体選択的反応の選択性発現のモデルをいくつか例示した。これまでの有機合成研究では、経験的な作業仮説を立て、作業仮説を証明するために実験を行うというかたちで研究が行われ、理論計算は実験が終わったのち説明のために使う、という趣きの研究が大部分であった。過去 20 年で数万倍も速くなった計算機の発展を背景にして、今後は、経験的な作業仮説に頼る方法から、理論に基づく“非経験的”仮説を重視した研究が多くなると予想される。そのためには、計算機速度のより一層の向上だけでなく、理論化学計算のアルゴリズムの高度な最適化による使い勝手のよいプログラムの開発が必要である。また、有機合成化学者の立場からは、統計力学理論を組み合わせた手法 (Monte Carlo 法との組み合わせによる QM/MC 法) などの大規模系で適用できる新しい理論的手法の発展にも期待したい。時間発展を考慮した理論計算 (molecular dynamics, MD 法) を簡便に行うための手法の開発も待たれる。

計算のサイズの問題に加えて重要なのは、溶液の取り扱いである。本章で述べた反応の量子化学的取り扱いは、基本的には気相中の反応を仮定し、ついで数個の溶媒分子を反応系に含めることで行われている。合成反応のほとんどは溶液中での反応であることから、溶液の寄与を最初からあらわに取り入れた理論手法の開発も進行しており、今後の発展が期待される<sup>4a, 40, 41)</sup>。

コンピュータのボタンを押すだけで容易に化学反応機構の解明が可能になり、かつ取り扱う系の大きさに応じた計算手法の選択まで自動的にできる環境に至るまでには、もう少し時間を要するであろう。最適な試薬、溶媒の自動的な選択を含めた合成反応の精密なシミュレーションが、実験をせずに仮想空間で瞬時にできる「バーチャルケミストリー」(virtual chemistry または in silico synthesis) の完成に至ったときに試されるのは、有機合成化学者の側での化学の深い理解と卓抜した発想力であろう。今後の有機合成化学者のいっそうの研鑽が期待されるのである。

(2002 年 9 月 27 日受理)

## 文 献

- 1) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, 5648 (1993); C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **37**, 785 (1988)
- 2) 古賀伸明, 有合化, **55**, 480 (1997)

- 3) 中村栄一, 有合化, **58**, 466 (2000)
- 4) (a) 山高博, 有合化, **57**, 206 (1999); (b) 榊茂好, 有合化, **58**, 61 (2000); (c) 友田修司, 金野大助, 有合化, **59**, 53 (2001); (d) 鈴木研, 高見誠一, 久保百司, 宮本明, 有合化, **60**, 488 (2002)
- 5) (a) 永瀬茂, 平尾公彦, 分子理論の展開, 現代化学への入門 17, 岩波書店, 2002; (b) 藤本博編, 森聖治ほか著, 有機量子化学, 朝倉書店, 2001; (c) 大澤映二編, 計算化学シリーズ, 講談社サイエンティフィク, 1994; (d) F. Jensen, "Introduction to Computational Chemistry", Wiley, 1998; (e) 化学総説 No. 46, 高精度分子設計と新素材開発, 日本化学会編, 学会出版センター, 2000; (f) A. Hinchliffe, "Modelling Molecular Structures", (Wiley Series in Theoretical Chemistry), 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley-VCH, 2000
- 6) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952)
- 7) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2199 (1968)
- 8) (a) N. T. Anh, O. Einstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977); (b) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.*, **88**, 145 (1980)
- 9) (a) M. T. Reetz, *Acc. Chem. Res.*, **26**, 462 (1993); (b) E. L. Eliel, S. V. Frye, E. R. Hortelano, X. Chen, X. Bai, *Pure & Appl. Chem.*, **63**, 1591 (1991)
- 10) S. Mori, M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5055 (1995)
- 11) (a) MeTiCl<sub>3</sub>: V. Jonas, G. Frenking, M. T. Reetz, *Organometallics*, **14**, 5316 (1995); (b) (MeLi)<sub>2</sub>: S. Mori, B. H. Kim, M. Nakamura, E. Nakamura, *Chem. Lett.*, **1997**, 1079; (c) MeMgCl: V. S. Safont, V. Moliner, M. Oliva, R. Castillo, J. Andrés, F. González, M. Carda, *J. Org. Chem.*, **61**, 3467 (1996)
- 12) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 49 (1991)
- 13) K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7111 (1987)
- 14) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6327 (1995)
- 15) E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5233, 5237 (1987)
- 16) E. Kaufmann, P. v. R. Schleyer, Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5560 (1985)
- 17) (a) M. Nakamura, E. Nakamura, N. Koga, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11016 (1993); (b) *idem*, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **90**, 1789 (1994)
- 18) M. Yamakawa, R. Noyori, *Organometallics*, **18**, 128 (1999)
- 19) (a) B. Goldfess, M. Steigelmann, S. I. Khan, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **65**, 77 (2000); (b) J. Vázquez, M. A. Pericàs, F. Maseras, A. Lledós, *ibid.*, **65**, 7303 (2000)
- 20) *Catalytic Asymmetric Synthesis, Second Edition*, ed. by I. Ojima, Wiley-VCH, New York, 2000
- 21) (a) U. Pidun, C. Boehme, G. Frenking, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2817 (1996); (b) S. Dapprich, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós, D. G. Musaev, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11660 (1996)
- 22) A. J. DelMonte, J. Haller, K. N. Houk, K. B. Sharpless, D. A. Singleton, T. Strassner, A. A. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9907 (1997)
- 23) F. Maseras, K. Morokuma, *J. Comput. Chem.*, **16**, 1170 (1995)
- 24) Cf. J. E. Eksterowicz, K. N. Houk, *Chem. Rev.*, **93**, 2439 (1993)
- 25) G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1317 (1999)
- 26) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 11038 (1996)
- 27) "Modern Organocopper Chemistry", ed. by N. Krause, Wiley-VCH, 2001
- 28) 総説: E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 3750 (2000)
- 29) 総説: (a) "Organocopper Reagent—A Practical Approach", ed. by R. J. K. Taylor, Oxford Univ. Press, UK, 1994; (b) G.

- van Koten, J. G. Noltes, "Comprehensive Organometallic Chemistry" Vol. 2, eds. by G. Wilkinson, F. G. A. Stone, Pergamon, Oxford, 1982, p 709; (c) "Comprehensive Organometallic Chemistry II", Volumes 3 and 12, eds. by E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Pergamon, Oxford, 1995
- 30) 総説: G. H. Posner, *Org. React.*, 19, 1 (1972)
- 31) N. Krause, R. Wagner, A. Gerold, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 381 (1994)
- 32) (a) E. Nakamura, S. Mori, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 4900 (1997); (b) S. Mori, E. Nakamura, *Chem. Eur. J.*, 5, 1534 (1999)
- 33) M. Yamanaka, E. Nakamura, *Organometallics*, 20, 5675 (2001)
- 34) 総説: J. M. Klunder, G. H. Posner, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 3, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p 207
- 35) C.-y. Guo, M. L. Brownawell, J. San Filippo, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6028 (1985)
- 36) E. Nakamura, S. Mori, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7294 (2000)
- 37) (a) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Ohno, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 33, 2575 (1992); (b) A. B. Charette, C. Brochu, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 11367 (1995); (c) S. E. Denmark, B. L. Christenson, D. M. Coe, S. P. O'Connor, *Tetrahedron Lett.*, 36, 2215 (1995); (d) H. Kitajima, Y. Aoki, K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett.*, 1995, 1113
- 38) S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.*, 62, 584 (1997) およびその引用文献を参照
- 39) E. Nakamura, A. Hirai, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 5844 (1998)
- 40) (a) W. L. Jorgensen, *Acc. Chem. Res.*, 22, 184 (1989); (b) J.

Gao, *Acc. Chem. Res.*, 29, 298 (1996)

- 41) (a) Y. Harano, H. Sato, F. Hirata, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2289 (2000); (b) 奥山格, 有機化学反応と溶媒, 丸善, 1998

## PROFILE



森 聖治 茨城大学理学部地球生命環境科学科・助教授 博士(理学)

〔経歴〕1995年東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻修士課程修了, 1998年東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程修了, 米国 Emory 大博士研究員, 日本学術振興会特別研究員を経て, 2000年茨城大学理学部助手。2001年より現職。2001年日本化学会若い世代の特別講演会講演者。〔専門〕理論・計算化学, 物理有機化学, 環境無機化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]



中村 栄一 東京大学大学院理学系研究科化学専攻・教授 理学博士

〔経歴〕1973年東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻博士課程修了, 米国 Columbia 大博士研究員, 東京工業大学理学部教授などを経て, 1995年より現職。日本化学会進歩賞, 日本 IBM 科学賞, アメリカ科学振興協会フェロー。〔専門〕有機化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

## 次号予定

### 巻頭言

現状のままで満足ですか年配者: 今や集学的に“熟学”事始めの時……………長尾 善光

### 総説および総合論文

身代わり求核置換反応(VNS)を利用した芳香族ニトロ化合物の直接アミノ化反応……………世古 信三

低原子価希土類の新展開……………隅野 幸仁

光学活性フェロセンおよびその誘導体の新規合成法と不斉合成反応への応用……………福沢 信一

キラルカリックス[4]アレーン……………岡田 行弘

ジルチアゼム鍵合成中間体の実用的不斉合成法の開発……………関 雅彦

### ケミカルズ覚え書き

(4GlcAβ1-3GalNAc(6S)β1)<sub>n</sub> (コンドロイチン-6-硫酸)……………柝澤 馨

### 十字路

σ<sup>H</sup>-錯体……………世古 信三

面性不斉……………福沢 信一

コーン型配座……………岡田 行弘

Oxone®……………関 雅彦

### 新しい合成, ほか